

d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 11.70 (2H, br).

以下の実施例において例198(4)の製造法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例199：化合物番号199の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例198(1)の化合物)、及びモルホリンを用いて例198(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号199)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd, $J = 4.8, 4.2 \text{ Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J = 4.5, 4.2 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 11.20 (2H, br).

例200：化合物番号200の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール(例198(1)の化合物)、及び4-メチルピペラジンをを用いて例198

(2) ~ (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号200)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

例201: 化合物番号201の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (例198(1)の化合物)、及び4-フェニルピペラジンをを用いて例198(2) ~ (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt, $J=7.2, 1.2\text{ Hz}$), 6.95 (2H, dd, $J=9.$

0, 1.2 Hz), 7.28 (2H, dd, J=8.7, 7.2 Hz).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号201)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.97 (2H, br s), 6.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.58 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.69 (1H, br s), 11.82 (1H, br s).

例202: 化合物番号202の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.44 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 2.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=7.2 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.8 Hz), 11.88 (1H, br s), 12.05 (1H, br s).

例203: 化合物番号203の化合物の製造

(1) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}酢酸メチルエステル

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール

－5－酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32.1%

mp 288.5－229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, br t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56－7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s).

(2) {2－[(5－ブロモ－2－ヒドロキシベンゾイル) アミノ]－4－フェニルチアゾール－5－イル} 酢酸 (化合物番号203)

{2－[(5－ブロモ－2－ヒドロキシベンゾイル) アミノ]－4－フェニルチアゾール－5－イル} 酢酸 メチルエステル (75mg, 0.17mmol) をメタノール (5mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.5mL, 1mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn－ヘキサン－酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の淡黄白色結晶 (56mg, 7.3%) を得た。

mp 284－286°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.49 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58－7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 12.25 (H, br s).

例204：化合物番号204の化合物の製造

原料として、5－ブロモサリチル酸、及び2－アミノ－4, 5－ジフェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：25.9%

mp 262–263°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34–7.47 (10H, m), 7.63 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br s), 12.08 (1H, br s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール:「日本化学雑誌 (Nihon Kagaku Zasshi)」, 1962年, 第83巻, p. 209参照]

例205: 化合物番号205の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.1%

mp 198–200°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15–7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.38–7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.57 (1H, br d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.98 (1H, br s).

[2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1962年, 第10巻, p. 376参照]

例206: 化合物番号206の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.2%

mp 250°C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1

H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 12.38 (1H, brs).

例207：化合物番号207の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.9% (3工程)

(1) α -ブロモ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48–7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, $J = 7.5, 2.1 \text{ Hz}$), 7.97–8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.18 (3H, s), 7.50–7.55 (2H, m), 7.59–7.68 (3H, m), 8.69 (2H, brs).

(3) 5-ブロモ-N-(5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.55–7.71 (4H, m), 7.76–7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 12.36 (2H, br).

例208：化合物番号208の化合物の製造

原料として、1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンを用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.7%

(1) α -ブロモ-1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.55 (1H, s), 7.45–7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J = 7.2, 2.1 \text{ Hz}$), 7.98–8.01 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04–7.18 (5H, m), 7.22–7.32 (3H, m), 7.35–7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブロモ-N-(5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号208)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.17–7.30 (5H, m), 7.39–7.47 (3H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.82 (1H, br s), 12.35 (1H, br s).

例209: 化合物番号210の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 69.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43–7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.70–7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, br s).

例210: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197–199°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$),

4. 20 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 7. 01 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 7. 43–7. 48 (3H, m), 7. 63 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7. 70–7. 72 (2H, m), 8. 04 (1H, d, $J=2.4$ Hz),
 12. 33 (1H, br s).

例 211：化合物番号 211 の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルを用いて例 195

(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.0% (3工程)

(1) α -ブロモ-ペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1. 23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4. 21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5. 41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル (化合物番号 211)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1. 20 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2. 51 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7. 02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7. 64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7. 90 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 11. 92 (1H, br), 12. 58 (1H, br).

例 212：化合物番号 212 の化合物の製造

(1) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (化合物番号 209) を用いて例 82 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42–7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.31 (1H, br s), 12.99 (1H, br s).

(2) [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド (化合物番号 212)

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (0.20 g, 0.48 mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7 mg, 0.72 mmol)、WSC·HCl (137.2 mg, 0.72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、結晶化 (ジクロロメタン/ n -ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (87.9 mg, 42.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.70 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, br s).

以下の実施例において例 212 (2) の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC·HCl、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物を用いた。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

例 213 : 化合物番号 213 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 212 (1) の化合物)、及びエチルアミン

の 70%水溶液を用いて例 212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.05 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.15–3.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40–7.47 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.69–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 11.84 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例 214：化合物番号 214 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 212(1) の化合物)、及びイソプロピルアミンを用いて例 212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.07 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.02 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40–7.52 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.69–7.73 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.89 (1H, br), 12.14 (1H, brs).

例 215：化合物番号 215 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 212(1) の化合物)、及び 2-フェネチルアミンを用いて例 212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.19–7.24 (3H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.39–7.41 (3H, m), 7.61–7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=$

2. 4 Hz), 8. 25 (1 H, t, J = 6. 0 Hz), 11. 85 (1 H, br s), 12. 15 (1 H, br s).

例 2 1 6 : 化合物番号 2 1 6 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 5 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 88. 7 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1. 32 (3 H, t, J = 7. 2 Hz), 4. 33 (2 H, q, J = 7. 2 Hz), 7. 01 (1 H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 63 (1 H, dd, J = 8. 7, 2. 7 Hz), 7. 98 (1 H, d, J = 2. 4 Hz), 12. 64 (1 H, br).

例 2 1 7 : 化合物番号 2 1 7 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 1 9 5)、及びアセチルクロリドを用いて例 9 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 65. 3 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 1. 32 (9 H, s), 1. 33 (9 H, s), 2. 46 (3 H, s), 7. 22 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 56 (1 H, dd, J = 8. 7, 2. 4 Hz), 8. 05 (1 H, d, J = 2. 7 Hz), 9. 82 (1 H, br s).

例 2 1 8 : 化合物番号 2 1 8 の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 5 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 61. 7 %

mp 207-208°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.45–7.50 (5H, m), 7.69–7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.73 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

[4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸:「テトラヘドロン(Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

例219: 化合物番号219の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.7%

mp 237–238°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44–7.45 (3H, m), 7.71–7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.67 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).

[(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸:「テトラヘドロン(Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

例220: 化合物番号220の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.6%

mp 206–207°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7, 2\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, ddd, $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.44–7.46 (3H, m), 7.60–7.75 (4H, m), 8.13–8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

例221：化合物番号221の化合物の製造

(1) [4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸

5-ブロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び 1M 炭酸ナトリウム (7 mL) の混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して無色液体 (563 mg) を得た。これをメタノール (10 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (3 mL) を添加し、次いで 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を n-ヘキサーン-ジクロルメタンで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.

9.0 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.80 (1H, br s).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 221)

原料として、[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 41.7%

mp 236-237°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.78 (1H, br s), 12.62 (1H, br s).

例222: 化合物番号222の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 55.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.26 (2H, t, $J=2.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, t, $J=2.1$ Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 11.58 (1H, br s), 12.55 (1H, br s).

例223: 化合物番号223の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブロモサリチル酸(500 mg, 2.30 mmol)、を1, 2-ジメトキシエタン(5 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80 mg, 0.07 mmol)を添加、室温で10分間攪拌した。次いでジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324 mg, 2.53 mmol)及び1 M 炭酸ナトリウム(7 mL)を添加し2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製して黄色液体(277 mg)を得た。これをメタノール(5 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(1.5 mL)を添加し、次いで60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン-ジクロルメタンで晶析して標題化合物の白色結晶(58 mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=4.8, 3.6$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=4.0, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

(2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号223)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195

(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213-214℃.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$), 7.44–7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$), 7.71–7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.78 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

例301: 化合物番号301の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-メトキシ- β -フェニルスチレン

2-ブロモ-4-クロロアニソール (300 mg, 1.4 mmol)、スチレン (211 mg, 2 mmol)、トリエチルアミン (13 μL , 0.1 mmol)、トリフェニルフォスフィン (50 mg, 1.9 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液に酢酸パラジウム (21 mg, 7 mol%) を加え、アルゴン雰囲気下、8 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、2 規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (118 mg, 35.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.20–7.42 (4H, m), 7.51–7.55 (3H, m).

(2) 4-クロロ-2-スチリルフェノール (化合物番号301)

5-クロロ-2-メトキシ- β -フェニルスチレン (80 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1 mol/L ボロントリブロミド/ジクロロメタン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を室温で加え、12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、標題化合物の白色粉末（34.2 mg, 45.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.95 (1H, br s), 6.74 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=16.2\text{ Hz}$), 7.28–7.39 (4H, m), 7.49–7.54 (3H, m).

例302：化合物番号302の化合物の製造

(1) (S)-2-アミノ-3-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(0.20 g, 0.87 mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン(254.8 mg, 0.96 mmol)、三塩化リン(40 μL , 0.46 mmol)、トルエン(4 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、80°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の黄白色粉末(333.7 mg, 92.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.13 (1H, dd, $J=13.8, 8.1\text{ Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=13.8, 6.0\text{ Hz}$), 4.37 (1H, s), 7.25–7.38 (5H, m), 7.86 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.48 (3H, s), 11.95 (1H, s).

以下の実施例において例302(1)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、トルエン、モノクロロベンゼン等の溶媒を用いた。

(2) (S)-2-アセトキシ-5-クロロ-N-(2-フェニル-1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}エチル)ベンズアミド

2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸 (104 mg, 0.48 mmol)、(S)-2-アミノ-3-フェニル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド (0.20 g, 0.48 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71.4 mg, 0.53 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、WSC・HCl (184 mg, 0.96 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (141.4 mg, 51.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.05 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J=13.8, 9.9$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=13.8, 4.8$ Hz), 4.73-4.81 (1H, m), 7.22-7.35 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.27 (2H, s), 8.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.81 (1H, s).

以下の実施例において例302 (2) の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC・HCl、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いた。また、反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒を用いた。

(3) (S)-5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニル-1-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}エチル)ベンズアミド (化合物番号302)

(S)-2-アセトキシ-5-クロロ-N-(2-フェニル-1-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}エチル)ベンズアミド (141.4 mg, 0.25 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 mL + 2 mL) 混合溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル／イソプロピルエーテル／*n*-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末（74.4 mg, 56.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.13 (1H, dd, $J=13.8, 9.0$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J=14.1, 4.8$ Hz), 4.85–4.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19–7.23 (1H, m), 7.26–7.31 (4H, m), 7.45 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.26 (2H, s), 9.12 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 10.89 (1H, s), 12.01 (1H, s).

以下の実施例において例302(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例303：化合物番号303の化合物の製造

(1) [1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)メチル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(0.20 g, 0.87 mmol)のテトラヒドロフラン(4 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、*N*-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(183.5 mg, 1.05 mmol)、トリエチルアミン(0.25 mL, 1.79 mmol)を加え、氷浴で冷却後、オキシ塩化リン(96 μ L, 1.05 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2:1→3:2)で精製して、標題化合物の白色結晶(101.9 mg, 30.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.49 (9H, s), 3.99 (2H, d, J

= 6.0 Hz), 5.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.57 (1H, s), 8.00 (2H, s), 9.06 (1H, br s).

(2) 2-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド塩酸塩

[1-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)メチル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (101.9 mg, 0.26 mmol) に4規定塩酸・酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にn-ヘキサン (15 mL) を加え、析出した白色固体を濾取して、標題化合物の白色粉末 (80.8 mg, 96.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 3.89 (2H, s), 7.71 (1H, s), 8.22 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-({[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}メチル)ベンズアミド

2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸 (59.1 mg, 0.28 mmol)、2-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド塩酸塩 (80.8 mg, 0.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (37.2 mg, 0.28 mmol) のN, Nジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にWSC \cdot HCl (95.9 mg, 0.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2 \rightarrow 1:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (83.7 mg, 69.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.40 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (2H, s), 9.

2.0 (1H, s).

(4) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)メチル)ベンズアミド (化合物番号303)

2-アセトキシ-5-クロロ-N-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)メチル)ベンズアミド (83.7 mg, 0.17 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 mL + 1 mL) 溶液に、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製、n-ヘキサンの懸濁液で洗浄して、標題化合物の白色結晶 (47.7 mg, 63.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.18 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.27 (2H, s), 9.25 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 10.78 (1H, s), 12.14 (1H, s).

例304: 化合物番号304の化合物の製造

(1) 5-クロロサリチルヒドラジド

5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.7 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.3 mL, 6.2 mmol)、エタノール (5 mL) の混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、n-ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の白色結晶 (395.9 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.90 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.23 (b r s).

(2) 5-クロロサリチル酸 [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジリデン] ヒドラジド (化合物番号304)

5-クロロサリチルヒドラジド (213.9 mg, 1.2 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (190 μ L, 1.2 mmol)、濃硫酸 (3滴)、エタノール (5 mL) の混合物を、30分間加熱還流した。3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (100 μ L, 0.61 mmol) を追加し、さらに1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 \rightarrow 2:1) で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (362.6 mg, 76.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.59 (1H, s), 11.65 (1H, s), 12.14 (1H, s).

例305: 化合物番号305の化合物の製造

(1) (S)-2-アミノ-4-メチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミド

原料として、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシン、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例302(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 25.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 0.98 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.39-1.48 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 3.55 (1H, dd, $J=9.9, 3.6$ Hz), 7.58 (1H, s), 8.12 (2H, s), 10.01 (1H, s).

(2) (S) - 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチル-1- {[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ブチル)ベンズアミド
(化合物番号305)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び(S)-2-アミノ-4-メチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミドを用いて例302(2)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.8%(2工程)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.95 (3H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.65–1.84 (3H, m), 4.65–4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.32 (2H, s), 9.03 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.85 (1H, s), 12.20 (1H, s).

例306：化合物番号306の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチルアルデヒド、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズヒドラジドを用いて例304(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.59 (2H, s), 8.67 (1H, s), 11.07 (1H, s), 12.45 (1H, s).

例307：化合物番号307の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェネチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：30.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.10 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.7

1-3. 77 (2H, m), 6.34 (1H, br s), 6.95 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.70 (2H, s), 7.80 (1H, s), 12.06 (1H, s).

例308：化合物番号308の化合物の製造

3-ヒドロキシ無水フタル酸 (100 mg, 0.6 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (168 mg, 0.7 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (100 mg, 43.7%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.31 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.1, 7.5$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (2H, s), 11.28 (1H, s).

例309：化合物番号309の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール (143.6 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン/トルエン (0.5 mL + 4.5 mL) 混合溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (180 μ L, 1.04 mmol) を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製、イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の薄黄褐色粉末 (288.5 mg, 72.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.84-6.91 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.06 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.45 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.44 (1H, s).

例310：化合物番号310の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-メトキシ-β-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] スチレン

2-アミノ-4-クロロアニソール (131 mg, 0.8 mmol) の48%テトラフルオロホウ酸 (0.3 mL) 溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、亜硝酸ナトリウム (57 mg, 0.8 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。0℃で1時間攪拌した後、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) スチレン (100 mg, 0.4 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (52.8 mg, 33.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.20–7.42 (4H, m), 7.51–7.55 (3H, m).

(2) 4-クロロ-2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) スチリル] フェノール (化合物番号310)

原料として、5-クロロ-2-メトキシ-β-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] スチレンを用いて例301(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：18.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.16 (1H, br s), 6.76 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=16.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, s).

例311：化合物番号311の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノインダンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.98 (2H, dd, $J=16.2, 5.7\text{ Hz}$), 3.29 (2H, dd, $J=16.2, 7.5\text{ Hz}$), 4.69–4.79 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.16–7.20 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 12.66 (1H, s).

例312：化合物番号312の化合物の製造

(1) 4-クロロ-2-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ)メチル)フェノール

原料として、5-クロロサリチルアルデヒド、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例14(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.12 (2H, s), 9.03 (1H, s), 12.09 (1H, br s).

(2) N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (化合物番号312)

原料として、4-クロロ-2-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ)メチル)フェノールを用いて例14(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.40 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.17–7.

2.0 (2H, m), 7.30 (1H, s).

例 313 : 化合物番号 313 の化合物の製造

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(化合物番号 312; 88.8 mg, 0.24 mmol)、酢酸(43 mg, 0.7 mmol)のジクロルメタン(2 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC·HCl(138 mg, 0.7 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(69 mg, 70.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.92 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.53 (2H, s), 7.99 (1H, s), 9.21 (1H, s).

例 314 : 化合物番号 314 の化合物の製造

5-クロロサリチルヒドラジド(例 304 (1) の化合物; 0.1 g, 0.53 mmol)のピリジン(3 mL)溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(100 μ L, 0.55 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンの懸濁液で洗浄して、標題化合物の白色粉末(169 mg, 74.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.57 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 11.81 (1H, s).

例 315 : 化合物番号 315 の化合物の製造

5-クロロサリチルヒドラジド (例 304 (1) の化合物; 0.10 g, 0.53 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (120 μ L, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.43 mmol)、トルエン (4 mL) の混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (45.6 mg, 20.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.22 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.13 (1H, q, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.88 (2H, s), 11.54 (1H, s).

例 316: 化合物番号 316 の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (172.6 mg, 1 mmol)、3,5-ビストリフルオロメチルフェノール (152 μ L, 1 mmol)、オキシ塩化リン (40 μ L, 0.43 mmol)、キシレン (3 mL) の混合物を 140°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1 \rightarrow 5:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (53.6 mg, 13.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.75 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.09 (1H, s).

例 317: 化合物番号 317 の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (35 mg, 0.2 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルヒドラジン (50 mg, 0.2 mmol)、のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC・HCl (30.9 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (56.3 mg, 69.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.61 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (2H, s), 7.41–7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.53 (1H, br s), 11.11 (1H, s).

例 318：化合物番号 318 の化合物の製造

(1) 2-ブロモ-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) エタノン
5'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (0.20 g, 1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (0.44 g, 1.17 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の黄色オイル (220.7 mg, 75.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.41 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.63 (1H, s).

(2) 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4-クロロフェノール
2-ブロモ-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) エタノン (156.9 mg, 0.63 mmol)、チオ尿素 (47.9 mg, 0.63 mmol)、エ

タノール（3 mL）の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末（98.6 mg, 64.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.85 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.48 (2H, s), 7.79 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.95 (1H, s).
 (3) N-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル]-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号318)

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4-クロロフェノール (98.6 mg, 0.41 mmol)、3, 5-ビストリフルオロメチル安息香酸 (104.9 mg, 0.41 mmol)、クロロベンゼン (3 mL)、N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) の混合物に三塩化リン (36 μL , 0.41 mmol) 加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→2：1）で精製、イソプロピルエーテル／n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末（19.6 mg, 10.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.77 (2H, s), 10.90 (1H, s), 13.15 (1H, s).

例319：化合物番号319の化合物の製造

(1) 3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,

4-ジオン

2, 4-チアゾリジンジオン (198.7 mg, 1.69 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (0.50 g, 1.63 mmol)、エタノール (5 mL) の混合物に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (405.6 mg, 72.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.01 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.86 (2H, s).

(2) 5-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物番号 319)

3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (0.20 g, 0.58 mmol)、ピペリジン (3滴)、酢酸 (3滴) トルエン (5 mL) の混合物を、室温で10分間攪拌し、5-クロロサリチルアルデヒド (92.3 mg, 0.59 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→3：2) で精製して、標題化合物の薄黄色粉末 (173.2 mg, 62.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.03 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.05 (2H, s), 8.07 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例320：化合物番号320の化合物の製造

3-ヒドロキシ無水フタル酸 (33.5 mg, 0.2 mmol)、3,5-ビストリフルオロメチルベンジルアミン (62 mg, 0.2 mmol)、クロロベンゼン (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色結晶 (68.5 mg, 85.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.90 (2H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.4, 0.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=7.2, 0.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.4, 7.2$ Hz), 7.75 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 7.86 (2H, s).

例321: 化合物番号321の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (150 mg, 1 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン (200 mg, 0.9 mmol)、メタノール (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、メタノールを減圧下留去し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色粉末 (224 mg, 66.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.35 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, s), 10.29 (1H, s).

例322: 化合物番号322の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.38 (2H, s), 11.40 (2H, brs), 11.96 (1H, brs).

例 3 2 3 : 化合物番号 3 2 3 の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.32 (3H, s) 6.82 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$) 6.84 (1H, s) 7.83 (1H, s) 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) 8.47 (2H, s) 10.76 (1H, s) 11.44 (1H, s).

例 3 2 4 : 化合物番号 3 2 4 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.69 (2H, s) 7.95 (1H, s) 8.12 (2H, s) 11.62 (1H, s).

例 3 2 5 : 化合物番号 3 2 5 の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.37 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 10.31 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.77 (1H, s).

例 3 2 6 : 化合物番号 3 2 6 の化合物の製造

原料として、3, 5-ジクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.85 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.42 (2H, s), 11.10 (1H, s).

例327：化合物番号327の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.81 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.56 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, br s).

例328：化合物番号328の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：54.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.22 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.84-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例329：化合物番号329の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.45 (2

H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

例330：化合物番号330の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3-テトラメチル) ブチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

例331：化合物番号331の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s).

例332：化合物番号332の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.44 (1H, s).

例333：化合物番号333の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.73-6.82 (2H, m), 7.32 (1H, d d d, $J=1.4, 8.5, 15.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 11.11 (1H, s).

例334：化合物番号334の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, d d, $J=7.6, 8.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d d, $J=1.4, 13.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d d, $J=1.4, 8.0\text{ Hz}$), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s).

例335：化合物番号335の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.61 (1H, d d, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s).

例336：化合物番号336の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.2, 8.5\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)

例 337 : 化合物番号 337 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 88)、及びメタンスルホニルクロリドを用いて例 91 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 22.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例 338 : 化合物番号 338 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 88)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例 91 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 45.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, br s).

例 339 : 化合物番号 339 の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号 88)、及びアセチルクロリドを用いて例 91 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 44.8%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).

例340: 化合物番号340の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例87(2)の化合物)を用いて例80(5)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.9%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

例341: 化合物番号341の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.9%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

例342: 化合物番号342の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 30.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32–7.38 (1H, m), 7.45–7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82–7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, br s).

例343: 化合物番号343の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (500 mg, 2.1 mmol)、水酸化ナトリウム (261 mg, 6.3 mmol) のメタノール/水 (2.5 mL + 2.5 mL) 混合溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸を加えpHを1とした後、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (326 mg, 69.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.05 (1H, br s), 7.40 (1H, s).

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物番号343)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, br s).

例344: 化合物番号344の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及びオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, t

d, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

例345：化合物番号345の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, d d, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例346：化合物番号346の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, d d, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例347：化合物番号347の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, d d, $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d, J

= 2.7 Hz), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例 348 : 化合物番号 348 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-モルホリノー 5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 64.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

例 349 : 化合物番号 349 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ブロモ 5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

例 350 : 化合物番号 350 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-アミノ 5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 67.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

例 351 : 化合物番号 351 の化合物の製造

5-クロロ 2-ヒドロキシ-N- [3-メトキシカルボニル 5- (トリフル

オロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 350; 105 mg, 0.281 mmol)、メタノール (2.5 mL) の混合物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて順次洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体 (100 mg, 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例 352: 化合物番号 352 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 6.94 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.25-7.41 (4H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.70 (1H, s).

例 353: 化合物番号 353 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.0

2 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33–7.38 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.66 (1H, br s), 8.82 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.65 (1H, s).

例 354：化合物番号 354 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-[(4-トリフルオロメチル) ピペリジノ] -5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85–2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d, $J=10.9$ Hz), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t, $J=11.0$ Hz), 3.16 (2H, d, $J=12.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.60 (1H, s), 11.94 (1H, s)

例 355：化合物番号 355 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.58 (2H, q, $J=7.9$ Hz), 6.99–7.05 (2H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 8.63 (1H, br s), 8.79 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.59 (1H, s).

例 356：化合物番号 356 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-(2-メトキシフェノキシ) -5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化

合物を得た。

収率：80.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$), 7.24-7.39 (4H, m), 7.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.36 (1H, s), 12.18 (1H, s).

例357：化合物番号357の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.43-7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

例358：化合物番号358の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

例 3 5 9 : 化合物番号 3 5 9 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 67.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=0.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J=0.8, 2.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, dd, $J=0.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

例 3 6 0 : 化合物番号 3 6 0 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 74.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=0.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.92 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

例 3 6 1 : 化合物番号 3 6 1 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号170)を用いて例351と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 89.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.57 (2H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例 362: 化合物番号 362 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

例 363: 化合物番号 363 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2,5-ジエトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.97 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

例 364: 化合物番号 364 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, br s), 7.49 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$) 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, br s).

例365：化合物番号365の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 11.11 (1H, s), 12.36 (1H, s).

例366：化合物番号366の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N, N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.17 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.29 (4H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.05 (3H, s), 7.00 (2H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br. s), 8.84 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$),

11.82 (1H, s).

例367：化合物番号367の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.51 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

例368：化合物番号368の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.09 (2H, d, $J=6.6, 6.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.77 (3H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s).

例369：化合物番号369の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.08 (1H,

d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.60 (1H, br. s), 12.03 (1H, s).

例 370 : 化合物番号 370 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 16.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J = 8.9, 9.2 \text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$).

例 371 : 化合物番号 371 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.6, 8.2 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, 2.3 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.70 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

例 372 : 化合物番号 372 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジブトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 0.98 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.05 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.07 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 6.9

9 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.76 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例373：化合物番号373の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジイソペンチルオキシシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.97 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.03 (6H, d, 6.6 Hz), 1.64–1.98 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.09 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.75 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例374：化合物番号374の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-カルバモイル-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 4.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=3.0, 7.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

例375：化合物番号375の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.2%

^1H -NMR (CDCl_3): δ 0.69 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dt, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.40-7.31 (4H, m), 8.42 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$), 8.53 (1H, br. s), 11.94 (1H, s).

例 376: 化合物番号 376 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ヘキシルオキシ-5-(メチルスルホニル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.0%

^1H -NMR (CDCl_3): δ 0.92 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$), 8.74 (1H, br s), 8.99 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 11.76 (1H, s).

例 377: 化合物番号 377 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3'-アミノ-2, 2, 4'-トリメチルプロピオフェノンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.82 (1H, s).

例 378: 化合物番号 378 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：53.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.46 (3H, s), 6.51-6.52 (2H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s).

例379：化合物番号379の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.25-7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s).

例380：化合物番号380の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：43.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s).

例 381 : 化合物番号 381 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 28.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.6, 10.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, ddd, $J=2.3, 4.6, 8.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, dd, $J=2.3, 7.7\text{ Hz}$), 11.33 (1H, br. s).

例 382 : 化合物番号 382 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 77.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95-7.00 (3H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.61 (1H, br s), 11.92 (1H, s).

例 383 : 化合物番号 383 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 47.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43-7.52 (4H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.5$

H z), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例384：化合物番号384の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(α , α -ジメチルベンジル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例385：化合物番号385の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-モルホリノー2-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.46-3.52 (4H, m), 3.85-3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

例386：化合物番号386の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロー2-(1-イミダゾリ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H,

d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J = 11.4, 2.8 \text{ Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, br s).

例 387 : 化合物番号 387 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 15.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.99 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.39-1.51 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.41-7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J = 2.3, 8.4 \text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 11.51 (1H, s).

例 388 : 化合物番号 388 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 36.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.70 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 2.5, 8.6 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例 389 : 化合物番号 389 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 74.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例390: 化合物番号390の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 81.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98–7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.37–7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.15–8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例391: 化合物番号391の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 82.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, tt, $J=9.3, 2.1$), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=7.5, 2.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, br s).

例392: 化合物番号392の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号197)を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.83 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.98 (1H, br s).

例393：化合物番号393の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(本化合物は、例203(1)の化合物である。)

収率：32.1%

mp 288.5–229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.48 (2H, br t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.56–7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s).

例394：化合物番号394の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号209) を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(本化合物は、例212(1)の化合物である。)

収率：67.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42–7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 12.31 (1H, br s), 12.99 (1H, br s).

例395：化合物番号395の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン(0.51 g, 2.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(753 mg, 2 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(5 mL)、チオウレア(152 mg, 2 mmol)を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶(520.1 mg, 83.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド(化合物番号395)
5-クロロサリチル酸(172.6 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール(312.2 mg, 1 mmol)、三塩化リン(44 μL , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン(5 mL)の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 \rightarrow 2:1)で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末(109.8 mg, 23.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=3.0$

H z), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例 396 : 化合物番号 396 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-アミノピリジンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 23.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d d d, $J=9.0, 4.8, 0.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d d, $J=8.7, 5.7\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d d d, $J=8.4, 2.4, 1.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d d, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s).

例 397 : 化合物番号 397 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 12.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d d, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例 398 : 化合物番号 398 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び 2-アミノピリダジンを用いて例 198 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 19.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジンを2-イル)ベンズアミド (化合物番号398)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジンを2-イル)ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 72.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.44–8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例399: 化合物番号399の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 10.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.86 (2H, s), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s).

例400: 化合物番号400の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号394)、及びプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 23.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.82 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.

3.9–1.51 (2H, m), 3.13 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.68–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.18 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 11.87 (1H, br s), 12.14 (1H, br s).

例401：化合物番号401の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.49 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.60 (1H, s), 10.69 (1H, br s), 12.07 (1H, br s).

例402：化合物番号402の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.69 (1H, s), 11.49 (1H, s).

例403：化合物番号403の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.24 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.

9.7-3.06 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 10.67 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例404：化合物番号404の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.62 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.21 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.58 (1H, br s).

例405：化合物番号405の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：18.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.08 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 12.19 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例406：化合物番号406の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.4$

H z), 8.10 (2H, s), 10.62 (1H, s), 11.88 (1H, s).

例407：化合物番号407の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.17 (2H, s), 8.43 (1H, s), 10.94 (1H, s), 11.34 (1H, s).

例408：化合物番号408の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.85-7.94 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.67 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例409：化合物番号409の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 10.81 (1H, s), 12.28 (1H, s).

例410：化合物番号410の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)

ル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=9.0, 1.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.40 (1H, s).

例411：化合物番号411の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.06 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, td, $J=8.7, 3.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.7, 5.1\text{ Hz}$), 10.67 (1H, s), 12.20 (1H, s).

例412：化合物番号412の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (6H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.67-4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.50 (1H, s), 12.18 (1H, s).

例 4 1 3 : 化合物番号 4 1 3 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 4-ジメトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 1 9 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3. 9 3 (3 H, s), 4. 0 3 (3 H, s), 6. 7 0 (1 H, s), 6. 9 8 (1 H, d, $J=8.9$ Hz), 7. 3 9 (1 H, d d, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7. 4 5 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8. 2 9 (1 H, br s), 8. 5 4 (1 H, s), 11. 9 2 (1 H, s).

例 4 1 4 : 化合物番号 4 1 4 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 6 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7. 0 6 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 5 1 (1 H, d d, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7. 8 2 (1 H, t, $J=10.7$ Hz), 7. 9 4 (1 H, d, $J=2.8$ Hz), 8. 6 4 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 10. 7 8 (1 H, s), 12. 3 7 (1 H, br s).

例 4 1 5 : 化合物番号 4 1 5 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-シアノ-2-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 4 . 8 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7. 0 6 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 5 2 (1 H, d d, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7. 9 4 (1 H, d, $J=2.8$ Hz), 8. 1 7 (1 H, d d, $J=1.8, 8.9$ Hz), 8. 3 1 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 8. 6 3 (1 H, d, $J=8.9$ Hz), 11. 1 6 (1 H, s), 12. 4 5 (1 H, br s).

例 4 1 6 : 化合物番号 4 1 6 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-クロロ-2-(4-クロロベンゼ

ンスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.98 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.80 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例 417：化合物番号 417 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, s), 9.13 (1H, s), 12.38 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

例 418：化合物番号 418 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2,3-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dt, $J=1.8, 7.7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 11.02 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 12.32 (1H, s).

例 419：化合物番号 419 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4, 4'-ジアミノ-2, 2'-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.49-7.51 (2H, m), 7.91 (2H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.99 (2H, dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 10.71 (2H, s), 11.54 (2H, s).

例420：化合物番号420の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.65 (1H, br. s), 11.76 (1H, br. s).

例421：化合物番号421の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノアセトアニリドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.05 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.24-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.03 (1H, s), 10.01 (1H, s), 10.41 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例422：化合物番号422の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(3-カルバモイルフェニル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び3-アミノベンズアミドを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.33 (3H, s), 5.89 (1H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.42–7.49 (2H, m), 7.55–7.58 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.71 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-カルバモイルフェニル) ベンズアミド (化合物番号422)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(3-カルバモイルフェニル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40 (1H, br s), 7.45 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.62–7.65 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 7.98–7.99 (2H, m), 8.15 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.51 (1H, s), 11.85 (1H, s).

例423：化合物番号423の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-N-メチルベンズアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.79 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.43–7.51 (2H, m), 7.59 (1H, dt, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, ddd, $J=8.1,$

2. 1, 0. 9 Hz), 7. 99 (1H, d, $J=2. 4$ Hz), 8. 15 (1H, t, $J=1. 8$ Hz), 8. 46 (1H, d, $J=4. 2$ Hz), 10. 52 (1H, s), 11. 84 (1H, s).

例424：化合物番号424の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 6-ジイソプロピルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52. 5%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1. 14 (12H, s), 2. 96–3. 13 (2H, m), 7. 16 (1H, d, $J=8. 7$ Hz), 7. 23 (1H, d, $J=7. 5$ Hz), 7. 33 (1H, dd, $J=8. 4, 6. 6$ Hz), 7. 52 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 4$ Hz), 8. 11 (1H, d, $J=2. 4$ Hz), 10. 09 (1H, s), 12. 40 (1H, s).

例425：化合物番号425の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2. 29 (3H, s), 7. 01 (1H, d, $J=8. 7$ Hz), 7. 18 (1H, d, $J=8. 1$ Hz), 7. 47 (1H, dd, $J=8. 7, 2. 7$ Hz), 7. 58 (1H, d, $J=8. 4$ Hz), 7. 98 (1H, d, $J=2. 7$ Hz), 10. 35 (1H, s), 11. 94 (1H, s).

例426：化合物番号426の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 6-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59. 6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2. 19 (6H, s), 7. 01 (1H, d, $J=9. 0$ Hz), 7. 15–7. 16 (2H, m), 7. 50 (1H, dd, J

= 9.0, 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.03 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.29 (1H, s).

例 427 : 化合物番号 427 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3, 4-ジメチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 68.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40–7.47 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.29 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

例 428 : 化合物番号 428 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 4, 6-トリメチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 61.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.14 (6H, s), 2.26 (3H, s), 6.95 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.03 (1H, s), 12.37 (1H, s).

例 429 : 化合物番号 429 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 41.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.40–7.48 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.94 (1H, s), 11.66 (1H, s).

例 4 3 0 : 化合物番号 4 3 0 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ベンジルアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 9 3 . 3 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.08 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.20–7.46 (9H, m), 7.53 (1H, br s), 7.85 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 12.01 (1H, br s).

例 4 3 1 : 化合物番号 4 3 1 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 0 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例 4 3 2 : 化合物番号 4 3 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 0 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.48–7.54 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例 4 3 3 : 化合物番号 4 3 3 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(tert-ブチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (9H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.37 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例434：化合物番号434の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.06–7.15 (2H, m), 7.46–7.51 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.32 (1H, s), 12.28 (1H, s).

例435：化合物番号435の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノインダンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.98–2.08 (2H, m), 2.81–2.89 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.0, \text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.0, 1.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.8, \text{ Hz}$), 10.34 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例436：化合物番号436の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.24 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例437：化合物番号437の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.52–4.64 (1H, m), 6.75 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.9\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.03 (1H, ddd, $J=8.1, 2.1, 0.9\text{ Hz}$), 7.25–7.31 (3H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s).

例438：化合物番号438の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 7.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.52 (1H, s), 12.01 (1H, s).

例439：化合物番号439の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.52–4.64 (1H, m), 6.93 (2H, dt, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58 (2H, dt, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.36 (1H, s), 11.83 (1H, br s).

例440：化合物番号440の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.42–7.52 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 11.35 (1H, s).

例441：化合物番号441の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.27–1.36 (6H, m), 1.56–1.64 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.44–7.49 (3H, m), 7.80 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例442：化合物番号442の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 6.98 (1H, d, J

= 8.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25–7.40 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.83 (1H, br s), 11.92 (1H, br s).

例443：化合物番号443の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シクロヘキシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15–1.47 (5H, m), 1.56–1.87 (5H, m), 2.40–2.53 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.36 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例444：化合物番号444の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ベンジルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.93 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16–7.32 (7H, m), 7.57 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.37 (1H, s).

例445：化合物番号445の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d,

$J = 3.0 \text{ Hz}$), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例 446 : 化合物番号 446 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 6-アミノ-1,4-ベンゾジオキサンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 79.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.25 (4H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 10.27 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例 447 : 化合物番号 447 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2,4-ジクロロ-5-(イソプロピルオキシ)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 76.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.35 (6H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.58-4.66 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例 448 : 化合物番号 448 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-アミノ-2-クロロベンゾニトリルを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 57.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1 \text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 10.79 (1H,

s), 11.38 (1H, s).

例449：化合物番号449の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：50.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.61 (1H, s), 11.51 (1H, s).

例450：化合物番号450の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-3-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.36 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 10.76 (1H, s), 12.31 (1H, br s).

例451：化合物番号451の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J=7.2, 2.4\text{ Hz}$), 11.00 (1H, s), 12.32 (1H, s).

例 4 5 2 : 化合物番号 4 5 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 7 . 3 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, td, $J=8.1, 1.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, td, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 10.89 (1H, s), 12.27 (1H, s).

例 4 5 3 : 化合物番号 4 5 3 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピル-3-メチルアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 1 . 6 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.36 (3H, s), 3.12 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.15–7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.83 (1H, br s).

例 4 5 4 : 化合物番号 4 5 4 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-[(1,1-ジメチル)プロピル]フェノールを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 4 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.69 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H,

d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例 455 : 化合物番号 455 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-メチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 64.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.28 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, td, $J = 7.5, 1.5 \text{ Hz}$), 7.22 – 7.30 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 10.32 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例 456 : 化合物番号 456 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-ブチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 82.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.90 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.24 – 1.36 (2H, m), 1.50 – 1.60 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 10.36 (1H, s), 11.94 (1H, s).

例 457 : 化合物番号 457 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-6-クロロベンゾニトリルを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 12.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}$), 7.76 (1H, t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 3.$

0 Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 11.17 (1H, s), 12.39 (1H, s).

例458：化合物番号458の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.48 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=8.0, 0.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 11.25 (1H, br s).

例459：化合物番号459の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ベンジルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.11 (2H, s), 6.99–7.05 (3H, m), 7.33–7.49 (6H, m), 7.60 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.33 (1H, s), 12.02 (1H, s).

例460：化合物番号460の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキサールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31–7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=5.6, 3.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

8 Hz), 10.59 (1H, s), 12.05 (1H, br s).

例461：化合物番号461の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.99–7.03 (2H, m), 7.21–7.27 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.13 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例462：化合物番号462の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)スルファニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s).

例463：化合物番号463の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 7.85–7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 11.92 (1H, s), 12.14 (1

H, s).

例 4 6 4 : 化合物番号 4 6 4 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソールを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 7 5 . 8 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42-7.43 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例 4 6 5 : 化合物番号 4 6 5 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ベンジルアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 6 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.99 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.18-7.48 (8H, m), 7.37 (1H, dd, $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.80 (1H, br s), 11.88 (1H, s).

例 4 6 6 : 化合物番号 4 6 6 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 4 0 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=1.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.97-8.00 (2H, m), 10.37 (1H, s), 12.15 (1H, s).

例 4 6 7 : 化合物番号 4 6 7 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 3, 5-トリフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：54.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.06 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.28-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.98-8.04 (1H, m), 10.93 (1H, s), 12.27 (1H, br. s)

例468：化合物番号468の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4'-アミノベンゾ-15-クラウン-5を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.74-3.77 (8H, m), 3.90-3.92 (4H, m), 4.10-4.15 (4H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.96-6.99 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

例469：化合物番号469の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-2-フルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.43-7.53 (2H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.4, 8.8\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s), 12.16 (1H, s).

例470：化合物番号470の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4-ビス(メタンスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.13 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=2.2, 8.9\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 10.96 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例471：化合物番号471の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (87mg, 0.5mmol)、2,2-ビス(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン (363mg, 1mmol)、三塩化リン (44 μL , 0.5mmol)、トルエン (4mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の白色 (16mg, 4.9%) を得た。(後述する例529、化合物番号529の化合物を副生成物として得た。)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.34 (6H, s), 7.04 (4H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.48 (2H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.19 (2H, s), 10.44 (2H, s), 12.17 (2H, s).

例472：化合物番号472の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び6-アミノ-2,2,3,3-テトラフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシシンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.59 (1H,

s), 11.55 (1H, s).

例473：化合物番号473の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.49–7.56 (3H, m), 7.64–7.75 (5H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 11.21 (1H, s), 11.83 (1H, s).

例474：化合物番号474の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.31–7.38 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.1, 3.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, dd, $J=9.3, 5.4\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s), 12.24 (1H, s).

例475：化合物番号475の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヘキシルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.8%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.28–1.46 (6H, m), 2.49–2.52 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.91–6.96 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.55–7.61 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 10.31 (1

H, s), 12.03 (1H, s).

例476：化合物番号476の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 2-ビス (3-アミノフェニル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.45 (2H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.50 (2H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=2, 6\text{ Hz}$), 7.88-7.91 (4H, m), 10.53 (2H, s), 11.56 (2H, s).

例477：化合物番号477の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4, 5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.41 (1H, br. s), 8.63 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例478：化合物番号478の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (6H, d, 6.9 Hz), 2.76-2.94 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.37 (1

H, s), 11.90 (1H, br s).

例479：化合物番号479の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 10.71 (1H, s), 11.59 (1H, br s).

例480：化合物番号480の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.56-7.63 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.95-8.02 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例481：化合物番号481の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.30 (1H, s), 12.01 (1H, s).

例482：化合物番号482の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノフェニル酢酸 エチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.19 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.40 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例483：化合物番号483の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-[(トリフルオロメチル)スルファニル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7.47-7.53 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dt, $J=7.6\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例484：化合物番号484の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.70 (4H, s), 7.90 (1H, br s), 11.60 (1H, s).

例485：化合物番号485の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメタンシルホニル)

アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.37 (1H, br s).

例 486：化合物番号 486 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3,4-ジフルオロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.39-7.51 (3H, m), 7.85-7.93 (2H, m), 10.51, (1H, s), 11.60 (1H, s).

例 487：化合物番号 487 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-エチルアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.22 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.46 (1H, s), 11.69 (1H, br s).

例 488：化合物番号 488 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-(sec-ブチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.77 (3H, t, 7.4 Hz), 1.19 (3H, d, 6.9 Hz), 1.50–1.61 (2H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.36 (1H, s), 11.94 (1H, br s).

例 489 : 化合物番号 489 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-クロロ-4-メトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 75.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.98 (2H, t, $J=9.2$ Hz), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.73 (1H, br s), 11.81 (1H, s).

例 490 : 化合物番号 490 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-アミノベンゾフェノンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 34.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=9.1, 2.6$ Hz), 7.52–7.62 (4H, m), 7.68–7.79 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.16 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.68 (1H, br s).

例 491 : 化合物番号 491 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-メトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 23.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.76 (3H, s), 6.69–6.75

(1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25–7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.39 (1H, s), 11.81 (1H, br s).

例492：化合物番号492の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4'-アミノアセトアニリドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.50 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.95 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, br s).

例493：化合物番号493の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びスルファニルアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：25.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.03 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.70 (1H, s), 11.55 (1H, br s).

例494：化合物番号494の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(後述する例498、化合物番号498の化合物との混合物を分離して得た。)

収率：11.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.69 (1H, s), 10.62 (1H, s).

例495：化合物番号495の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-4-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.04 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.76 (1H, br. s), 11.22 (1H, s).

例496：化合物番号496の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dt, $J=1.7, 9.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, ddd, $J=2.3, 8.9, 9.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dt, $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.9, 15.1\text{ Hz}$), 10.59 (1H, s), 12.13 (1H, s).

例497：化合物番号497の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(ジフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.9%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=74.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.47 (1H, s), 11.80 (1H, br s).

例498: 化合物番号498の化合物の製造

前述した例494において、化合物番号494の化合物との混合物を分離して得た。

収率: 11.6%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.02 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 10.71 (1H, s).

例499: 化合物番号499の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(メチルスルファニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.2%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.47 (1H, s).

例500: 化合物番号500の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メタンスルホニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.20 (3H, s), 7.03 (1H, d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.48 (1H , dd , $J = 8.3, 2.6 \text{ Hz}$), 7.87 (1H , d , $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.92 (2H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.98 (2H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$), 10.75 (1H , s), 11.45 (1H , br s).

例 501 : 化合物番号 501 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 8.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.50 (3H , s), 6.98 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.99 (1H , d , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.39 (1H , dd , $J = 2.0, 8.6 \text{ Hz}$), 7.48 – 7.64 (4H , m), 7.72 (2H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.83 (1H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.57 (1H , s), 12.18 (1H , s), 12.34 (1H , br. s).

例 502 : 化合物番号 502 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-アミノ-N-ブチルベンゼンスルホンアミドを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 46.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.80 (3H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.17 – 1.41 (4H , m), 2.73 – 2.80 (2H , m), 7.03 (1H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.48 (1H , dd , $J = 8.9, 2.0 \text{ Hz}$), 7.53 – 7.64 (2H , m), 7.87 – 7.92 (1H , m), 7.92 (1H , d , $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.27 (1H , s), 10.62 (1H , s), 11.63 (1H , s).

例 503 : 化合物番号 503 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 68.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.11 (2H, s), 6.79–6.83 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.27–7.49 (9H, m), 7.93 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 10.40 (1H, s), 11.79 (1H, b r s).

例504: 化合物番号504の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びN-(4-アミノフェニル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.14 (1H, s), 10.33 (1H, s), 11.81 (1H, b r s).

例505: 化合物番号505の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(モルホリノ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 29.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.09 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.94–7.01 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.29 (1H, s), 12.10 (1H, b r s).

例506: 化合物番号506の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(tert-ブチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.24–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.81 (1H, br s), 11.94 (1H, s).

例507：化合物番号507の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(5-メチルフラン-2-イル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.36 (3H, s), 6.22–6.23 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.36–7.51 (3H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 7.99–8.01 (2H, m), 10.49 (1H, s), 11.85 (1H, br s).

例508：化合物番号508の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(1-ヒドロキシエチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.80 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.33 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 10.48 (1H, s), 11.80 (1H, br s).

例509：化合物番号509の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゼンスルホンアミドを

用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：18.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.41 (2H, s), 7.48 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.54–7.62 (2H, m), 7.84–7.88 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.30 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.68 (1H, brs).

例 510：化合物番号 510 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-(トリフルオロメタンスルホニル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.82–7.88 (3H, m), 8.23–8.26 (1H, m), 8.67 (1H, s), 10.88 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

例 511：化合物番号 511 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.02 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.26–7.31 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.41 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 11.57 (1H, s).

例 512：化合物番号 512 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3,4-(ジヘキシルオキシ)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91 (6H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.34–1.61 (12H, m), 1.76–1.89 (4H, m), 3.97–4.04 (4H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 6.97–7.00 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例513：化合物番号513の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.61–7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例514：化合物番号514の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ヘキシルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.28–1.47 (6H, m), 1.67–1.76 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.69–6.73 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21–7.28 (2H, m), 7.39–7.40 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.34 (1H, s), 11.80 (1H, s).

例515：化合物番号515の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-エトキシ-4-フルオロ-2-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：20.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 12.16 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例516：化合物番号516の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヒドロキシ-3-メチル-1-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：5.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.38 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.43 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.50-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=6.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, $J=6.0, 3.6\text{ Hz}$), 11.98 (1H, br s).

例517：化合物番号517の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例518：化合物番号518の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例519：化合物番号519の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例520：化合物番号520の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例 5 2 1 : 化合物番号 5 2 1 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 9 9 / 6 5 4 4 9 号パンフレット

例 5 2 2 : 化合物番号 5 2 2 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 9 9 / 6 5 4 4 9 号パンフレット

例 5 2 3 : 化合物番号 5 2 3 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 9 9 / 6 5 4 4 9 号パンフレット

例 5 2 4 : 化合物番号 5 2 4 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノビフェニルを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：5 2 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.51 (3H, m), 7.67–7.72 (4H, m), 7.82 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 10.49 (1H, s), 11.84 (1H, s).

例 5 2 5 : 化合物番号 5 2 5 の化合物の製造

5-スルフォサリチル酸 (218 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリン (229 mg, 1 mmol)、三塩化リン (88 μL , 1 mmol)、オルト-キシレン (5 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (29 mg, 9.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (2H, s), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.

3.8 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.15 (1H, br s).

例526：化合物番号526の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.03 (1H, dd, $J=8.7, 0.6$ Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 11.26 (1H, s).

例527：化合物番号527の化合物の製造

原料として、3-フェニルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.12 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.37 (1H, tt, $J=7.5, 1.5$ Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 7.56–7.60 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.07, (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 8.48 (2H, s), 11.00 (1H, s), 12.16 (1H, s).

例528：化合物番号528の化合物の製造

原料として、4-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.81–6.90 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.93–7.98 (1H, m), 8.45 (2H, s), 10.78 (1H, s), 11.81 (1H, s).

例529：化合物番号529の化合物の製造

前述した例471において、化合物番号471の化合物との混合物を分離して得

た。

収率：9.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.16 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.76 (1H, br s) 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s).

例530：化合物番号530の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.15 (1H, t, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.45 (1H, s).

例531：化合物番号531の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.9, 1.9\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.96 (1H, s).

例 5 3 2 : 化合物番号 5 3 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾトリフルオライドを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 88.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.85 (3H, s) 6.81 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.97–7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 11.76 (1H, s).

例 5 3 3 : 化合物番号 5 3 3 の化合物の製造

原料として、サリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 47.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.00–7.06 (2H, m), 7.48 (1H, dt, $J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01–8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例 5 3 4 : 化合物番号 5 3 4 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、2',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 3 9 5 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 97.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.01 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,4-ジクロロフェニル)]

チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号534)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50–7.55 (2H, m), 7.72–7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 11.87 (1H, br s), 12.09 (1H, br s).

例535: 化合物番号535の化合物の製造

原料として、3-イソプロピルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 99.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.44 (1H, Hept, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.13 (3H, s), 11.88 (1H, s).

例536: 化合物番号536の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアミド (化合物番号535; 100mg, 0.26mmol) の四塩化炭素 (5mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、臭素 (14.4 μL , 0.28mmol) 及び鉄粉 (1.7mg, 0.03mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色固体 (110mg, 91.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.39 (1H, Hept, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.49–7.51 (2H, m), 7.

7.1 (1H, br s), 8.11–8.14 (3H, m), 11.81 (1H, br s).

例537：化合物番号537の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(化合物番号328; 150mg, 0.41mmol)のメタノール/水(3:1)混合溶液(5mL)に、N-ブロモコハク酸イミド(88.2mg, 0.50mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(167mg, 91.5%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.28 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 8.13 (2H, s), 11.71 (1H, s).

例538：化合物番号538の化合物の製造

(1) 1-(3-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

4, 4, 4-トリフルオロ-1-フェニル-1, 3-ブタンジオン(432.3mg, 2mmol)、3-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩(379.2mg, 2mmol)、濃塩酸(0.2mL)、エタノール(8mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末(631.5mg, 94.7%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.80 (1H, s), 7.23–7.26 (2H, m), 7.35–7.45 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.4Hz)

z), 7.63 (1H, d d d, $J=8.1, 1.8, 1.2$ Hz), 8.19–8.25 (2H, m).

(2) 1-(3-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

1-(3-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール (0.59 g, 1.77 mmol)、5%パラジウム炭素 (0.06 g) に酢酸 (3 mL)、エタノール (2 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して、標題化合物の白色固体 (491.1 mg, 91.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.78 (2H, s), 6.54 (1H, d d d, $J=7.8, 1.8, 0.6$ Hz), 6.65 (1H, d d d, $J=8.4, 2.4, 0.9$ Hz), 6.73–6.75 (2H, m), 7.07 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.24–7.36 (5H, m).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{3-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}ベンズアミド (化合物番号538)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(3-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.77 (1H, s), 6.97–7.03 (2H, m), 7.27–7.45 (8H, m), 7.65 (1H, d d d, $J=8.4, 2.1, 0.9$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 7.93 (1H, s), 11.63 (1H, s).

例539：化合物番号539の化合物の製造

(1) 5-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフ

ルオロメチル) ピラゾール

原料として、1, 1, 1-トリフルオロ-5, 5-ジメチル-2, 4-ヘキサジオン、及び4-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (9H, s), 6.51 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.37 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(2) 1-(4-アミノフェニル)-5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、5-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20 (9H, s), 4.00 (2H, br), 6.40 (1H, s), 6.69 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(3) N-{4-[5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号539)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(5-アミノフェニル)-5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (9H, s), 6.47 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.40-7.44 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例 5 4 0 : 化合物番号 5 4 0 の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-3-フェニルベンズアミド (化合物番号 5 2 7) を用いて例 5 3 7 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 7 . 5 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7 . 3 6 - 7 . 5 0 (3 H, m), 7 . 5 5 - 7 . 5 9 (2 H, m), 7 . 7 1 (1 H, d, $J = 2 . 1 \text{ Hz}$), 7 . 9 3 (1 H, b r s), 8 . 2 8 (1 H, d, $J = 2 . 1 \text{ Hz}$), 8 . 4 5 (2 H, s), 1 1 . 0 6 (1 H, b r s), 1 2 . 1 6 (1 H, b r s).

例 5 4 1 : 化合物番号 5 4 1 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール

原料として、3', 4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 3 9 5 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 7 7 . 8 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7 . 1 7 (2 H, s), 7 . 2 4 (1 H, s), 7 . 6 2 (1 H, d, $J = 8 . 4 \text{ Hz}$), 7 . 7 8 (1 H, d d, $J = 8 . 7, 2 . 7 \text{ Hz}$), 8 . 2 2 (1 H, d, $J = 2 . 4 \text{ Hz}$).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [4-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号 5 4 1)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾールを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 1 5 . 1 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7 . 0 8 (1 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$), 7 . 5 2 (1 H, d d, $J = 8 . 7, 2 . 7 \text{ Hz}$), 7 . 7 1 (1 H, d, $J = 8 . 4 \text{ Hz}$), 7 . 9 1 (1 H, d, $J = 1 . 8 \text{ Hz}$), 7 . 9 4 (1 H, s), 8 . 1 8 (1 H, d, $J = 1 . 5 \text{ Hz}$), 1 2 . 0 9 (2 H, b s).

例 5 4 2 : 化合物番号 5 4 2 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール原料として、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号542)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H, bs).

例543：化合物番号543の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 7.78 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48-7.51 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.

2.5 (1H, s).

[1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, 2000年, 第43巻, 第16号, p. 2975-2981 参照]

(2) N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号543)
原料として、2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 10.65 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例544: 化合物番号544の化合物の製造

(1) 3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1-(3-ニトロフェニル)ピラゾール

原料として、ヘキサフルオロアセチルアセトン、及び3-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 94.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 7.16 (1H, s), 7.77 (1H, dd, $J=8.7, 8.1\text{ Hz}$), 7.88-7.91 (1H, m), 8.42-8.45 (2H, m).

(2) 1-(3-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1-(3-ニトロフェニル)ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.89 (2H, s), 6.77–6.87 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, t, $J=8.7\text{ Hz}$).

(3) 2-アセトキシ-N- {3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} -5-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(3-アミノフェニル)-3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.33 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.45–7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.29 (1H, s).

(4) N- {3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号544)

原料として、2-アセトキシ-N- {3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} -5-クロロベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.34–7.37 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.69–7.73 (1H, m), 7.95–7.98 (2H, m), 11.57 (1H, s).

例545：化合物番号545の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル

4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル (904mg, 4.5mmol)、フェ

ニルボロン酸 (500 mg, 4.1 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (29 mg, 0.04 mmol) を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製して、標題化合物の無色油状物 (410 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.31–7.50 (3H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

(2) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸

2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル (410 mg, 1.69 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の粗生成物 (371 mg, 96.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.93 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.40–7.53 (3H, m), 7.73–7.77 (3H, m), 12.60 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-4-フェニル安息香酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 97.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.19 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.38–7.53 (4H, m), 7.62–7.65 (3H, m), 8.12 (2H, s), 8.35 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.15 (1H, br s).

(4) N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-フェニルベンズアミド (化合物番号545)

N -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド (100 mg, 0.24 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に 1M 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.71 mL, 0.71 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (69.3 mg, 71.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.20 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.39–7.51 (3H, m), 7.60–7.64 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 8.15 (2H, s), 8.19 (1H, br s), 11.59 (1H, s).

例 546: 化合物番号 546 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール

原料として、2', 5'-ジフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 395 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 77.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.11–7.17 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.65–7.71 (1H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ- N -[4-(2, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号 546)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.22–7.30 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.77–7.84 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.89 (1H, bs), 12.12 (1H, bs).

例547：化合物番号547の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-4-クロロ安息香酸

原料として、4-クロロサリチル酸、濃硫酸、及び無水酢酸を用いて例34(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.25 (3H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 13.31 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-4-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.37 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s).

(3) N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]}

フェニル} - 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 5 4 7)

原料として、2 - アセトキシ - N - { 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] フェニル } - 4 - クロロベンズアミドを用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 5 6 . 6 %

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7 . 0 3 - 7 . 0 6 (2 H, m), 7 . 6 1 (2 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$), 7 . 8 1 (1 H, s), 7 . 8 9 - 7 . 9 5 (3 H, m), 1 0 . 6 2 (1 H, s), 1 1 . 8 2 (1 H, s).

例 5 4 8 : 化合物番号 5 4 8 の化合物の製造

(1) 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - フェニル - 1, 3 - ブタンジオン、及び 4 - ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例 5 3 8 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 9 5 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6 . 8 0 (1 H, s), 7 . 2 2 - 7 . 2 6 (2 H, m), 7 . 3 7 - 7 . 4 5 (3 H, m), 7 . 5 1 (2 H, d, $J = 9 . 3 \text{ Hz}$), 8 . 2 2 (2 H, d, $J = 9 . 0 \text{ Hz}$).

(2) 1 - (4 - アミノフェニル) - 5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例 5 3 8 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 7 3 . 0 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3 . 8 0 (2 H, s), 6 . 6 2 (2 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$), 6 . 7 2 (1 H, s), 7 . 0 8 (2 H, d, $J = 8 . 7 \text{ Hz}$), 7 . 2 2 - 7 . 2 6 (2 H, m), 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (3 H, m).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- {4- [5-フェニル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} ベンズアミド (化合物番号 548)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1- (4-アミノフェニル) -5-フェニル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.30-7.42 (7H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.61 (1H, s).

例549: 化合物番号549の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) チアゾール

原料として、4'-メトキシアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395

(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.76 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.01 (2H, s), 7.72 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [4- (4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号549)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.4%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$).

= 2.7 Hz), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs).

例 550 : 化合物番号 550 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール
原料として、3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 395 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 94.1%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.19 (2H, s), 7.27 (1H, s),
7.61 (2H, dd, $J=3.9, 1.5$ Hz), 8.07–8.13 (2H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号 550)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 31.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.24–8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs).

例 551 : 化合物番号 551 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例 395 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 86.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号551) 原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 11.85 (1H, bs), 12.15 (1H, bs).

例552：化合物番号552の化合物の製造

2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号533; 175mg, 0.5mmol) の四塩化炭素 (5mL) 溶液に、鉄 (3mg, 0.05mmol)、臭素 (129 μ l, 2.5mmol) を加え、50°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (184.2mg, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.27-8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s).

例553：化合物番号553の化合物の製造

原料として、2, 3-ジヒドロキシベンズアルデヒド、及び3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例319(1)の化合物) を用いて例319(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.02 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.00–7.04 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.03 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.49 (1H, s), 9.91 (1H, s).

例554：化合物番号554の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (157 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-tert-アミルフェニル フェニル エーテル (255 mg, 1 mmol)、エタノール (2 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=100：1) で精製して、標題化合物の白色固体 (57 mg, 14.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.66 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.88–6.94 (3H, m), 7.04 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.15–7.32 (7H, m), 8.61 (1H, s), 13.20 (1H, s).

例555：化合物番号555の化合物の製造

4-クロロ-2-([2-フェノキシ-5-(tert-アミル)フェニル]イミノ)メチル)フェノール (化合物番号554; 13 mg, 0.03 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 mg, 0.03 mmol)、メタノール (1 mL) の混合物を室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の無色油状物 (13 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.69 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.41 (2H, s), 6.78 (1H, m), 6.93–6.83 (5H, m), 7.03 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.28 (3H, m).

試験例 1 : MEKK-1 強制発現による NF- κ B 活性化阻害測定

NF- κ B 結合配列 (TGGGGACTTCCGC) を 5 個連結 (タンデムに) したオリゴヌクレオチドをホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pNF κ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製) と MEKK-1 遺伝子を組み込んだ発現ベクター (pFC-MEKK: STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene、QIAGEN 社製) を用いてヒト子宮ガン由来細胞株 HeLa に QIAGEN 社のプロトコールに従いコトランスフェクトして、24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、24 時間培養した後、細胞内のルシフェラーゼ活性をピッカジーン LT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被験化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10 μ g/ml 及び 1 μ g/ml 存在下における NF- κ B 活性阻害率を下記の表に示す。

化合物番号	NF- κ B 活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 μ g / mL	薬物濃度 1 μ g / mL
50	93.2	92.6
51	92.3	90.0
148	93.1	90.6

試験例 2 : Western blot 法によるリン酸化 I κ B α の検出

HepG2 細胞の培養液中に 2 μ g/ml の被験化合物と 20 μ M のプロテアソーム阻害剤 MG-132 を添加し、45 分後に 40 ng/ml のヒト TNF α を添加した。TNF α 添加 10 分後に細胞を回収し、チップ式の超音波破碎機 (dr.hielscher 社; UP-50H) を用いて細胞 lysate とした。Pierce 社の BCA protein assay kit を用いて蛋白濃度を定量した後 (BSA standard)、12% SDS スラブゲル (ミニゲル) の各レーンに 30 μ g ずつアプライして電気泳動を行った。電気泳動終了後、一次抗体として分抗リン酸化 I κ B α (Ser32) 抗体 (Cell Signaling 社)、2 次抗体としてウサギポリクローナル抗 I κ B α 抗体 (Santa Cruz Biotechnology 社) を用い、Western blot 法によるリン酸化 I κ B α の検出を行った。

結果を下記の表に示す。

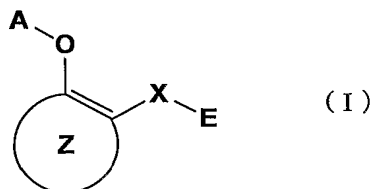
化合物番号	薬物濃度	I κ Bリン酸化阻害率 (%)
curcumin	100 μ M	51.6
50	2 μ g / m l	43.0
51	2 μ g / m l	39.7
56	2 μ g / m l	31.3
63	2 μ g / m l	26.5
67	2 μ g / m l	43.8
71	2 μ g / m l	29.5
73	2 μ g / m l	45.6
98	2 μ g / m l	44.9
114	2 μ g / m l	57.6
122	2 μ g / m l	49.5
163	2 μ g / m l	51.0
195	2 μ g / m l	63.5
196	2 μ g / m l	50.6
199	2 μ g / m l	47.9
201	2 μ g / m l	57.4

産業上の利用可能性

本発明の医薬は、I κ B- β 及び／又はMEKK-1あるいはその他の構造類似のプロテインキナーゼに対する阻害作用を有しており、転写因子NF- κ Bの活性化阻害及び炎症性サイトカインの産生遊離抑制を達成できる。従って、本発明の医薬は、NF- κ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療剤として用いることができる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

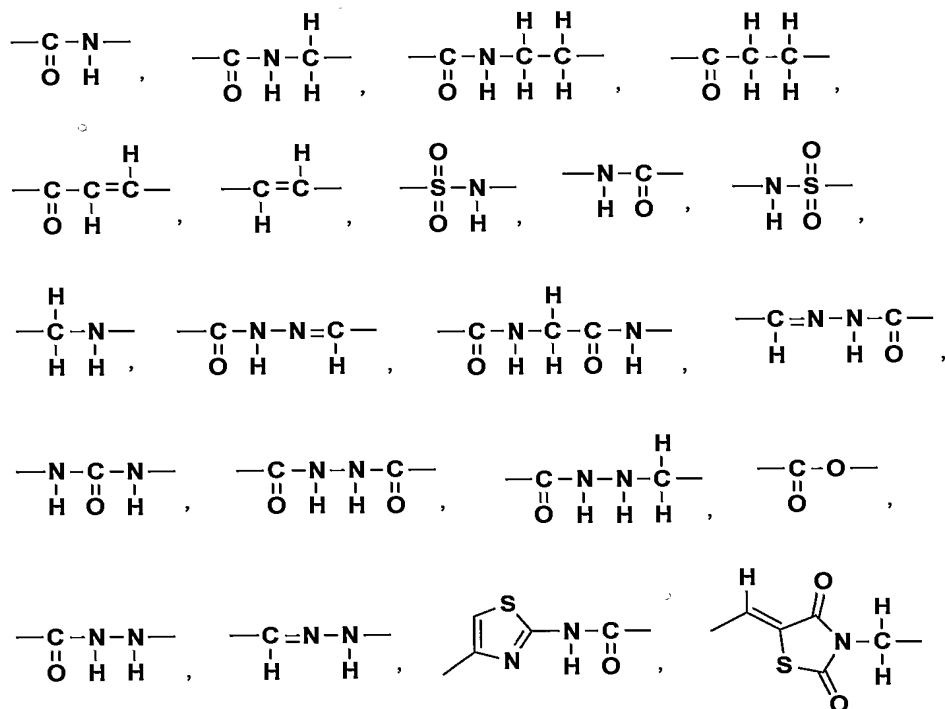
Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、I K K - β 及び／又はME K K - 1 あるいはその他の構造類似のプロテインキナーゼに対する阻害作用を有する医薬。

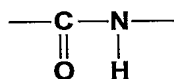
2. Xが、下記連結基群αより選択される基（該基は置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群α] 下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

3. X が、下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) で表される基 (該基は置換基を有していてもよい) である請求の範囲第 2 項に記載の医薬。

4. A が、水素原子である請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の医薬。

5. 環 Z が、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ のアレーン (該アレーンは、式 $-\text{O}-\text{A}$ (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式 $-\text{X}-\text{E}$ (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)、又は 5 ないし 13 員のヘテロアレーン (該ヘテロアレーンは、式 $-\text{O}-\text{A}$ (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式 $-\text{X}-\text{E}$ (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい) である請求の範囲第 1 項ないし第 4 項のい

ずれか 1 項に記載の医薬。

6. 環 Z が、下記環群 β :

[環群 β] ベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環

より選択される環（該環は、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である請求の範囲第 5 項に記載の医薬。

7. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第 6 項に記載の医薬。

8. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求の範囲第 7 項に記載の医薬。

9. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に置換基をさらに有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第 6 項に記載の医薬。

10. E が、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、又は置換基を有していてもよい 5 ないし 13 員のヘテロアリール基である請求の範囲第 1 項ないし第 9 項のいずれか 1 項に記載の医薬。

11. E が、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第 10 項に記載の医薬。

12. E が、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である請求の範囲第 11 項に記載の医薬。

13. Eが、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリアル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07130

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/381, 31/402, 31/426, 31/496, 31/5377,
A61P19/02, 19/10, 29/00, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/381, 31/402, 31/426, 31/496, 31/5377,
A61P19/02, 19/10, 29/00, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.), 27 December, 2001 (27.12.01), Pages 48, 57 & US 6414013 B1 & EP 1294707 A1	1-10, 13 11, 12
X Y	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 23 December, 1999 (23.12.99), Pages 23 to 27 & JP 2002-518307 A & EP 1085848 A1	1-8, 10, 11 9, 12, 13
X Y	WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK), 11 April, 2002 (11.04.02), Pages 1 to 2, 6 & EP 1328507 A1 & CA 2424396 A & AU 1184202 A	1-12 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
05 August, 2003 (05.08.03)

Date of mailing of the international search report
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07130

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Kazuo UMEZAWA, "Tenshainshi NF- κ B no Yakuwari to Sogaizai", Surgery Frontier, 01 June, 2002 (01.06.02), Vol.9, No.2, pages 88 to 91	1-7 8-13
X Y	WO 01/12588 A1 (MERCIAN CORP.), 22 February, 2001 (22.02.01), Pages 1 to 3 & EP 1219596 A1 & AU 2000064727 A & US 6566394 B1	1-7 8-13
P,X	WO 02/049632 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 June, 2002 (27.06.02), Full text & AU 2002022683 A	1-13
P,X	WO 02/076918 A1 (Suntory Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), Full text & CA 2410816 A & EP 1314712 A1	1-7,10-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07130

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-13
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07130

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-13 include an extremely wide range of compounds, and it is difficult to make complete search on all of them. Further, only a few of the active ingredients are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed in the description within the meaning of PCT Article 5.

Thus, claims 1-13 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search cannot be carried out.

In this international search report, therefore, prior art search on the inventions of claims 1-13 has been made within a reasonable effort on the basis of compounds concretely disclosed in the description

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/381, 31/402, 31/426, 31/496, 31/5377, A61P19/02, 19/10, 29/00, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/167, 31/381, 31/402, 31/426, 31/496, 31/5377, A61P19/02, 19/10, 29/00, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/98290 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 2001.12.27 第48頁, 第57頁 & US 6414013 B1 & EP 1294707 A1	1-10, 13 11, 12
X Y	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23 第23-27頁 & JP 2002-518307 A & EP 1085848 A1	1-8, 10, 11 9, 12, 13
X Y	WO 02/28819 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 2002.04.11 第1-2頁, 第6頁 & EP 1328507 A1 & CA 2424396 A & AU 1184202 A	1-12 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	梅澤一夫, "転写因子NF- κ Bの役割と阻害剤" Surgery Frontier (2002.06.01) VOL. 9, NO. 2, pp. 88-91	1-7 8-13
X Y	WO 01/12588 A1 (MERCIAN CORPORATION) 2001.02.22 第1-3頁 & EP 1219596 A1 & AU 2000064727 A & US 6566394 B1	1-7 8-13
PX	WO 02/049632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002.06.27 全文 & AU 2002022683 A	1-13
PX	WO 02/076918 A1 (サントリー株式会社) 2002.10.03 全文 & CA 2410816 A & EP 1314712 A1	1-7, 10-12

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-13 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-13 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-13 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-13 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-13 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。